

Приложение IV
Научни заключения

Научни заключения

Mysimba представлява продукт, разрешен по централизираната процедура, който съдържа фиксирана дозова комбинация от налтрексон и бупропион. Точните неврохимични ефекти на налтрексон и бупропион върху потискането на апетита не са напълно изяснени. Налтрексонът е антагонист на мю-опиоидните рецептори, а бупропионът е слаб инхибитор на обратното захващане на допамин и норадреналин в невроните. Тези компоненти засягат две основни области на мозъка, а именно нуклеус аркуатус на хипоталамуса и мезолимбичната допаминергична система за възнаграждение.

Mysimba е показан като допълнение към диета с намалено съдържание на калории и повишена физическа активност за контролиране на теглото при възрастни пациенти (≥ 18 години) с първоначален индекс на телесна маса (ИТМ) от:

- $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ (затлъстяване), или
- $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ до $< 30 \text{ kg/m}^2$ (наднормено тегло) при наличието на едно или повече съпътстващи заболявания, свързани с теглото (напр. диабет тип 2, дислипидемия или контролирана хипертония).

Лечението с Mysimba трябва да бъде прекратено след 16 седмици, ако пациентите не са загубили поне 5 % от първоначалното си телесно тегло. Необходимостта от продължаване на лечението трябва да се преразглежда всяка година.

Продуктът е разрешен за употреба през март 2015 г. въз основа на резултатите от четири многоцентрови, двойно-слепи, плацебо-контролирани проучвания за затлъстяване фаза 3 (NB-301, NB-302, NB-303 и NB-304), демонстриращи превъзходство на налтрексон/бупропион спрямо плацебо за двете съставни първични крайни точки (т.е. процентна промяна спрямо изходното телесно тегло и дял на участниците, постигнали ≥ 5 % общо намалено телесно тегло), измерени в седмица 56 (NB-301, NB-302 и NB-304) или седмица 28 (NB-303). По време на оценката на заявлението за разрешаване за употреба е имало несигурност по отношение на реалното измерение на ефекта, като се има предвид високият процент на отпаднали пациенти (около 50%) и използването на метод за въвеждане на условни стойности за липсващи данни, при което ефектът от лечението може да е надценен. Въпреки това, когато се разглеждат резултатите от първичните крайни точки, както и вторичните крайни точки, свързани с гликемията и липидите, в тяхната съвкупност, ефикасността се счита за клинично значима.

В програмата от фаза 3 налтрексон/бупропион се свързва с преходно относително средно повишение на кръвното налягане (КН) ($\sim 1\text{—}2 \text{ mmHg}$) и на сърдечната честота ($\sim 1,5$ удара в минута) в сравнение с плацебо. Тахикардия е по-често съобщавана при употребата на налтрексон/бупропион, отколкото при плацебо. Освен това в групата с налтрексон/бупропион по-често възниква инфаркт на миокарда, отколкото в групата с плацебо, макар че броят е много малък. В клиничната практика са докладвани случаи на хипертония при други продукти, съдържащи бупропион, включително някои тежки случаи, изискващи интензивно лечение. Освен това е отбелязано, че след пускането на пазара са докладвани случаи на хипертонична криза по време на началната фаза на титриране с налтрексон/бупропион, а хипертоничната криза е идентифицирана като нежелана реакция през 2020 г.

По време на оценката на заявлението за разрешение за употреба тече изпитване за последствията от сърдечносъдови събития (NB-CVOT; наричано също изпитване LIGHT) и е представен първият междинен доклад от проучването. Целта на проучването NB-CVOT е да се оцени появата на сериозни нежелани сърдечносъдови събития (CHCC) при пациенти, получаващи Mysimba, с наднормено тегло и затлъстяване с рискови фактори, свързани със сърдечносъдови заболявания. Първичният анализ на популацията с намерение за лечение (ITT) показва, че статистически значимо повече пациенти, лекувани с плацебо (59 пациенти, 1,3%), в сравнение с групата на налтрексон/бупропион (35 пациенти, 0,8%) са имали CHCC (съотношение на риска [HR] [95%CI] 0,59 [0,39—0,90]).

Въпреки че тези междинни резултати са обнадеждаващи в краткосрочен и средносрочен план, остава несигурност по отношение на дългосрочната безопасност по отношение на сърдечносъдовите (СС) събития предвид ограниченото време на експозиция в проучването (~ 30 седмици) и ефектите на налтрексон/бупропион върху КН. Поради това, с цел допълнително проучване на дългосрочната

безопасност на налтрексон/бупропион по отношение на СС събития, Комитетът по лекарствените продукти за хуманна употреба (CHMP) поиска провеждането на многоцентрово, рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване от фаза 4 за оценка на ефекта на налтрексон/бупропион върху появата на СНСС при лица с наднормено тегло и затлъстяване и го наложи като условие за издаване на разрешението за употреба. Резултатите трябваше да бъдат представени до края на март 2022 г. Това първо проучване NB-CVOT обаче беше прекратено предсрочно поради преждевременно разкриване на лечението.

Второ проучване CVOT (NB-CVOT-2, наричано също NB-4001 или CONVENIE) е започнато, но също е прекратено преждевременно през 2016 г. По това време е трябвало да започне трето CVOT (NB-CVOT-3), за да се спази условието на разрешаването за употреба. Поискани са годишни доклади за напредъка, но през ноември 2019 г. проучването NB-CVOT-3 все още не е започнало.

През декември 2020 г., въз основа на данни от Съединените американски щати (САЩ), показващи, че по-голямата част (приблизително 80%) от пациентите са преустановили лечението с Mysimba преди правилото за спиране на лечението след 4 месеца, притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) заявява, че проучването CVOT, планирано за провеждане в САЩ, вече не е осъществимо в първоначалния си замисъл. Поради това през 2021 г. ПРУ предлага алтернативен протокол: проучване на здравните резултати, замислено като ретроспективно кохортно проучване в база данни, използващо електронни здравни досиета като основен източник на данни (ЕМЕА/Н/С/003687/АНХ/001.6). Този замисъл на проучването не е одобрен от CHMP и неговата Научно-консултативна работна група (SAWP), тъй като е счтено, че това проучване няма да предостави подходящи данни относно дългосрочната безопасност по отношение на СС събития, както се изисква при издаването на разрешението за употреба на Mysimba.

През януари 2022 г., в контекста на заявлението за промяна ЕМЕА/Н/С/003687/II/0056, ПРУ предлага друг алтернативен протокол, който да замени планираното наложено проучване CVOT: рандомизирано, плацебо-контролирано, двойно-сляпо прагматично проучване от фаза 4, предназначено да обхване резултатите за СС събития по време на реалната употреба на налтрексон/бупропион след първоначалното рандомизиране, за да се оцени ефектът на налтрексон/бупропион върху появата на СНСС при лица с наднормено тегло и затлъстяване с документирано сърдечно-съдово заболяване. Резултатите от това проучване се очакват не по-рано от 2027 г. По време на процедурата по промяна CHMP изрази редица опасения относно замисъла на проучването в това алтернативно предложение за проучване, по-специално относно размера на извадката, статистическите методи и сроковете за изпълнение на етапите. Протоколът, прегледан от CHMP, не е счтен за приемлив, тъй като по отношение на тези опасения не са взети мерки. Като цяло, като взе предвид становището на Комитета за оценка на риска в областта на фармакологичната бдителност (PRAC) CHMP не счте предложеното алтернативно проучване за достатъчно, за да генерира надеждни доказателства за дългосрочната безопасност на Mysimba по отношение на СС събития. Допълнителните мерки за минимизиране на риска, предложени от ПРУ, също са счтени за недостатъчни за намаляване на потенциалния риск от сърдечно-съдови събития за пациентите, получаващи дългосрочно лечение, и за преодоляване на необходимостта от проучване, изследващо дългосрочната безопасност по отношение на СС събития.

През юли 2023 г., с оглед на оставащите опасения относно потенциалния риск за дългосрочната безопасност на Mysimba по отношение на СС събития и липсата на адекватен план за проучване, който да отговори на несигурността по отношение на този риск, CHMP счте, че е необходимо да се извърши преглед на всички налични данни за този риск и неговото въздействие върху съотношението полза/риск на Mysimba за одобреното показание. На 1 септември 2023 г. ЕК задейства процедура по член 20 от Регламент (ЕО) № 726/2004 и поиска от CHMP да оцени въздействието на горепосочените опасения върху съотношението полза/риск на Mysimba и да издаде препоръка дали разрешението за употреба следва да бъде запазено, изменено, временно прекратено или отменено.

Цялостно обобщение на научната оценка

CHMP разгледа данните, предоставени от ПРУ, във връзка с дългосрочната безопасност и ефикасност на Mysimba при разрешеното показание. Това включва данни от основните клинични изпитвания, допълнителен post-hoc анализ, данни от предсрочно прекратеното изпитване NB-CVOT-1, както и данни от неинтервенционални проучвания, литература и доклади за безопасност след пускане на пазара.

Що се отнася до ефикасността, въпреки по-уморените разлики в лечението между Mysimba и плацебо, наблюдавани в post-hoc анализа на ключовите проучвания от фаза 3 в сравнение с първоначалните анализи, промяната на теглото спрямо изходното ниво, както и анализите на респондентите с $\geq 5\%$ и $\geq 10\%$ загуба на тегло, са в полза на Mysimba. Резултатите показват статистически значимо намаляване на телесното тегло в сравнение с плацебо след приблизително 1 година лечение. За сравнение, ефектът от лечението на седмица 52 в ITT анализа на проучването NB-CVOT-1 е малко по-нисък в сравнение с резултатите от ключовите проучвания от фаза 3. В това проучване обаче, в сравнение с плацебо, делът на участниците със загуба на тегло $\geq 5\%$ от изходното ниво и делът на участниците със загуба на тегло $\geq 10\%$ от изходното ниво намаляват след 1 година. Въпреки това резултатите не поставят под въпрос ефекта, наблюдаван в проучванията от фаза 3, довели до разрешаването на Mysimba, и заключенията, че ефикасността на Mysimba по отношение контрола на теглото е ограничена, но се счита за клинично значима. Клиничните данни за лечение с Mysimba в продължение на повече от една година са ограничени. В проучването NB-CVOT-1 средните разлики в загубата на тегло в популацията след протокола на 52, 104 и 208 седмици са съответно -3,66 kg (95% CI [-4,15, -3,17]), -3,16 kg (95% CI [-3,82, -2,49]) и -3,03 kg (95% CI [-3,87, -2,19]). Въпреки това, за популацията ITT, използваща подходящ метод за въвеждане (многократно въвеждане на базата на референция или пренасяне на наблюдение от изходно ниво (BOCF)), тези стойности се очаква да бъдат по-ниски. Освен това CHMP отбелязва, че резултатите от проучването NB-CVOT-1 трябва да се тълкуват с повишено внимание поради ранното му прекратяване. Това може да е повлияло на устойчивостта и надеждността на резултатите. В допълнение, това проучване не е предназначено за оценка на дългосрочната ефикасност по отношение на намаляването на телесното тегло като първична или вторична крайна точка.

Що се отнася до безопасността, прегледаните обобщени данни от проучванията от фаза 3 потвърждават резултатите за безопасност, съобщени в първоначалното заявление за разрешаване за пускане на пазара на Mysimba. При тези анализи Mysimba е свързан с по-слабо изразено намаляване на КН и сърдечната честота в сравнение с плацебо. За период от 1 година точковите оценки на сърдечната честота за CHCC в проучването NB-CVOT-1 предполагат тенденция към намаляване на риска от CHCC, но степента на това намаляване спада с течение на времето (HR 0,61, 95% доверителен интервал [CI], [0,2-1,29], 0,62, 95% CI, [0,39-0,98] и 0,73, 95% CI [0,47-1,14]) съответно на ≤ 16 седмици, 16—52 седмици и 52—104 седмици). Освен това наблюдаваните разлики между групите на плацебо и на активно лечение в това проучване за КН и сърдечната честота са минимални. Въпреки това информацията за пациентите, получаващи лечение след 1 година от началото на лечението в това проучване, е много оскъдна поради големия брой случаи на прекъсване на лечението.

Допълнителните данни от неинтервенционални проучвания, литературни източници и докладите след пускането на пазара не повдигат допълнителни опасения по отношение на риска от СС събития. Завършеният анализ на здравните резултати не установява доказателства за прекомерен риск от СС събития и няма статистически значима разлика в CHCC между Mysimba и групата за сравнение (лорказерин). В друго проучване в реални условия — DUS NB-451 — СС събитията не са чести при пациентите, получаващи Mysimba. От прегледа на литературата и публикувания мета-анализ изглежда, че Mysimba не повишава значително риска от сериозно СС събития в сравнение с други лечения. Освен това честотата на събитията, установена от докладите за безопасност след пускане на пазара, не предизвиква съществени опасения по отношение на безопасността на Mysimba във връзка със СС събитията. CHMP все пак отбелязва, че макар и обнадеждаващи, този тип данни имат ограничена стойност поради присъщите им ограничения. Следователно те не могат да намалят несигурността, свързана с дългосрочната безопасност на Mysimba по отношение на СС събитията.

Поради това CHMP счита, че опасенията относно безопасността по отношение на СС събития, повдигнати поради констатациите за неблагоприятни промени в КН и повишена сърдечна честота по време на издаването на разрешаване за пускане на Mysimba на пазара, остават. Освен това разгледаните данни не позволяват на CHMP да направи заключение относно дългосрочната безопасност на Mysimba и несигурността, установена по време на издаването на разрешението за употреба, остава. Следователно несигурността относно дългосрочната безопасност по отношение на СС събития след 1 година лечение все още трябва да бъде разгледана с данни, получени от CVOT, съгласно условието на разрешението за употреба.

За да се спази условието на разрешението за употреба и да се вземат мерки относно несигурността по отношение на дългосрочния риск от СС събития, ПРУ трябва да представи резултатите от проучването NB-CVOT-3 (INFORMUS). Проучването е в ход и към 31 януари 2025 г. са рандомизирани 2825 пациенти. СНМР счита, че проучването е приемливо, с някои изменения в протокола, като заместител на проучването CVOT, което понастоящем е наложено като условие към разрешението за употреба (проучване от категория 1). В протокола са въведени следните изменения: включване на разширена крайна точка СНСС като нова вторична крайна точка (т.е. СНСС или каквито и да било коронарни, мозъчно-съдови и периферни реваскуларизационни събития, или хоспитализация за сърдечна недостатъчност), други допълнителни крайни точки (смърт по всякаква причина и време до смърт по всякаква причина), анализи на чувствителността за смекчаване на потенциалната неправилна класификация на събитията, допълнителен анализ за справяне с конкурентните рискове, както и нови анализи за подобряване на разбирането на ефекта от лечението при различни сценарии (напр. различни стратегии за интерконкурентни събития за прекратяване на лечението и смърт, информативно цензуриране поради загуба на проследяване и различни априорни вероятности за анализ). Резултатите от проучването трябва да бъдат представени до 31 декември 2028 г. Освен това ПРУ трябва да представя годишни доклади за напредъка на проучването. Това трябва да бъде съответно отразено в ПУР.

За отбелязване е, че макар да е приет подходът на Байес, който ще бъде следван в проучването, СНМР счита, че честотният подход е също толкова важен и следва да доведе до подобни заключения. В допълнение, анализите на чувствителността, използващи слаби и неинформативни априорни вероятности, са от съществено значение за контекстуализиране на резултатите от изследването и следва да бъдат предоставени от ПРУ заедно с резултатите от изследването. Ето защо, ако не са предоставени от ПРУ, тези анализи и симулации, отнасящи се до честотните работни характеристики за Байесовите анализи, ще бъдат поискани, когато резултатите от проучването са на разположение.

Важно е да се отбележи, че СНМР подчерта, че резултатите от проучването няма да бъдат оценявани само въз основа на неговия първичен тест за неинфериорност. Големината и точността на оценките на риска в проучването ще бъдат оценени на базата на всички данни, получени в проучването, и в контекста на всички налични данни за безопасността на Mysimba по отношение на СС събития. Оставащата несигурност в резултатите от проучването, свързана с недостатъчна точност на оценените рискове, недостатъчно проследяване или опасения относно оставащото отклонение, ще бъде взета предвид при цялостната оценка и може да повлияе неблагоприятно на съотношението полза/риск на Mysimba.

Освен това, въпреки че резултатите от проучването CVOT-3 не са налични и несигурността по отношение на дългосрочния риск от СС събития остава, СНМР счита, че само пациентите, които имат полза от дългосрочно лечение, трябва да продължат лечението с Mysimba повече от 1 година, като се има предвид потенциалният дългосрочен риск на Mysimba по отношение на СС събития. Вследствие на това СНМР препоръчва лечението с Mysimba, продължаващо над 1 година, да бъде преустановено, ако вече установените критерии за успех на ефикасността на продукта след 16-седмично лечение не се поддържат. По-конкретно, лечението с Mysimba трябва да се прекрати, ако след едногодишно лечение пациентите не са запазили загубата на поне 5% от телесното си тегло. Освен това в информацията за продукта трябва да се посочи, че рисковете от Mysimba по отношение на СС събития, когато се прилага за повече от една година, не са напълно определени. В допълнение, при ежегодната оценка на продължаването на лечението медицинските специалисти (МС) трябва да следят за липсата на неблагоприятна промяна в сърдечносъдовия риск на пациентите и за поддържане на загуба на тегло от поне 5% от първоначалното им тегло. Тази оценка трябва да се извърши в дискусия с пациента (точка 4.2 от КХП). С тези мерки само пациентите, които имат трайна полза от лечението, ще бъдат изложени на въздействието на Mysimba за повече от 1 година, като по този начин ще се сведат до минимум потенциалните дългосрочни сърдечносъдови рискове за тези, които нямат полза от него. За да бъдат адекватно информирани МС за тези мерки и да се осигури подходяща употреба на Mysimba, съществуващото ръководство за предписване (наречено „контролен списък на лекарите за предписване“) трябва да бъде актуализирано, за да отрази тази препоръка. Също така трябва да се разпространи директно съобщение за медицинските специалисти (DHPC). Освен това наличните образователни материали, които трябва да се използват от МС при

обсъждане на лечението с пациентите, трябва да бъдат отразени в информацията за продукта (точка 4.4 от КХП).

С оглед на гореизложеното Комитетът счита, че съотношението полза/риск от Mysimba остава благоприятно при спазване на договореното условие към разрешението за употреба и като се вземат предвид договорените изменения в информацията за продукта и другите мерки за намаляване на риска до минимум.

Становище на СНМР

Като се има предвид, че:

- СНМР разгледа процедурата по член 20 от Регламент (ЕО) № 726/2004 за Mysimba.

СНМР прегледа всички налични данни, предоставени от ПРУ във връзка с дългосрочната сърдечносъдова безопасност и ефикасност на Mysimba при разрешеното му показание. Това включва данни от основните клинични изпитвания, допълнителен post-hoc анализ, данни от рано прекратеното изпитване CVOT-1, както и данни от неинтервенционални проучвания, литература и доклади за безопасност след пускането на пазара. В допълнение, СНМР разгледа нов протокол от проучване CVOT, предложен от ПРУ, с цел допълнително характеризирание на дългосрочната сърдечносъдова безопасност и изпълнение на условието по приложение II.Г към разрешението за употреба.

- СНМР счита, че наличните данни продължават да бъдат недостатъчни, за да се сметне, че са взети мерки за опасенията, изразени още при издаването на разрешението за употреба по отношение на дългосрочната сърдечносъдова безопасност.
- Въпреки че тази несигурност остава, СНМР счита, че лечението с Mysimba трябва да бъде прекратено след една година, ако пациентът не е запазил загубата на поне 5% от първоначалното си телесно тегло. Освен това, когато ежегодно оценяват продължаването на лечението, медицинските специалисти трябва да следят за липсата на неблагоприятна промяна в сърдечносъдовия риск на пациентите и за поддържането на загуба на тегло от поне 5% от първоначалното им тегло. Тази оценка трябва да се извърши след обсъждане с пациента.
- Не на последно място, СНМР счита, че провежданото в момента проучване за сърдечносъдова безопасност (INFORMUS), съгласно допълнително изменения протокол, е подходящо за получаване на доказателства за дългосрочната сърдечносъдова безопасност на Mysimba. Ако е необходимо, ще бъдат поискани допълнителни съответни анализи, които не са отразени в протокола, когато резултатите от проучването бъдат налични. Като цяло проучването се счита за приемливо като заместител на проучването CVOT, което понастоящем е наложено като условие за разрешението за употреба.

Вследствие на това Комитетът заключава, че съотношението полза/риск на Mysimba е благоприятно при спазване на договореното условие за издаване на разрешение за употреба и като се вземат предвид договорените изменения в информацията за продукта и други мерки за свеждане на риска до минимум.